

## 아토피피부염과 피부 장벽 이상

김현정<sup>1</sup>, 신정우<sup>2</sup>, 이광훈<sup>2</sup><sup>1</sup>서울의료원 피부과·아토피천식센터 및 의학연구소 아토피연구실, <sup>2</sup>연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

## Atopic dermatitis and skin barrier dysfunction

Hyunjung Kim<sup>1</sup>, Jung U Shin<sup>2</sup>, Kwang Hoon Lee<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Dermatology, Atopy and Asthma Center, Medical Research Institute, Seoul Medical Center, Seoul; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Atopic dermatitis is a chronic relapsing eczematous dermatosis, which usually starts in childhood, and various causes are intricately associated with the development of the disease. Recently, various abnormalities in barrier function have been identified as the cause of atopic dermatitis. Loss-of-function mutation of filaggrin, a significant constituent of skin barrier, has been revealed as a cause for atopic dermatitis, and factors like enhanced protease activity, and decreased synthesis of the lipid lamellae especially ceramides also plays an important role in barrier dysfunction. Not only these genetic causes but also environmental factors are associated in barrier dysfunction, such as soap or detergents which increases skin pH, or proteases of dust mites or cockroaches which enhances epidermal barrier breakdown. Lately, skin barrier dysfunction is also thought to play an important role in the early stage of other allergic diseases such as asthma. Therefore, comprehension of the function of skin barrier can provide help in understanding various allergic diseases. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):20-28, 2013)

**Keywords:** Atopic dermatitis, Skin barrier, Filaggrin, Ceramide

## 서론

아토피피부염은 알레르기 비염이나 천식과 같은 다른 아토피 질환과 자주 동반되는 건조증, 소양증, 홍반성 습진을 특징으로 하는 만성 염증성 피부질환이다. 아토피피부염의 원인은 유전적인 소인과 환경적인 원인, 면역학적 이상 반응과 피부 장벽의 이상 등이 주요 발병 원인으로 생각되고 있다. 여기에 두 가지 가설이 크게 대두되고 있다. 하나는 일차적인 면역학적 이상으로 말미암아 특정 알레르겐에 대한 면역글로불린E(immunoglobulin E) 감작이 일어나서 혈청 면역글로불린E를 상승시키고 제2형 보조 T세포 활성화, 수지상 세포, 호산구 등의 활성이 일어난 후 염증반응의 결과로 피부 장벽의 이상을 초래한다는 설(inside-outside 가설)이고 또 하나는 일차적으로 피부 장벽의 이상을 일으키는 유전적 변이가 선행되고 그로 인해 면역학적 변화가 발생한다는 설(outside-inside 가설)이다.<sup>1)</sup> 면역학의 발달과 함께 최근까지도 아토피피부염의 주된 연구

방향은 면역 이상에 초점이 맞추어져 있었다.<sup>2)</sup> 그러나 모든 환자에서 알레르겐에 대한 감작을 비롯한 면역반응의 이상이 나타나는 것이 아니기 때문에 이에 대한 보충 설명이 필요하였으며 1990년대에 이르러 Elias 등<sup>3)</sup>과 Taieb<sup>4)</sup>는 피부 장벽의 손상이 아토피피부염 발병의 초기 기전임을 처음 제시하였다.

이 중설에서 저자들은 최근까지 밝혀진 피부 장벽의 미세구조 및 기능과 함께 아토피피부염의 발병기전에 관여하는 구체적인 피부 장벽의 이상들에 대해 기술하고자 한다.

## 피부 장벽의 구조와 기능

피부는 인체의 가장 외부에 존재하는 기관으로 체내 수분을 보호하고 외부 침입 인자(항원, 감염원 등)의 내부 침입을 보호하는 필수적인 장벽 기능을 수행한다. 피부는 장벽 기능에 따른 몇 가지 장벽을 보유하고 있다. 즉, 피부각질층, tight junction으로 구성된

**Correspondence to:** Kwang Hoon Lee

Department of Dermatology, Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine,

50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea

Tel: +82-2-2228-2080, Fax: +82-2-393-9157, E-mail: kwanglee@yuhs.ac

• This work was supported by National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government (2011-0016636).

Received: March 4, 2013 Accepted: March 25, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

물리적 장벽, 지질, 산, 리소좀, 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)로 구성된 화학적/생화학적 장벽, 감염성 질환에 대한 면역장벽 등이 있다. 또 한편으로는 과거 각질층의 구조적인 특성에 근거한 “brick and mortar”로 대변되는 피부 각질층 개념<sup>5)</sup>에서 최근에는 tight junction,<sup>6,7)</sup> 랑게르한스 세포의 항원제시반응에 근거한 새로운 피부 장벽의 개념이 도입되면서, 이제는 공기-액체 장벽(air-liquid barrier)으로서의 각질층의 기능을 설명하는 피부 장벽, 액체-액체 장벽(liquid-liquid barrier)으로서 tight junction 단백질에 의한 피부 장벽, 면역 장벽(immune barrier)인 랑게르한스 세포 네트워크로 설명되는 통합적인 피부 장벽의 개념이 제시되고 있다.<sup>8)</sup>

## 1. 물리적 장벽

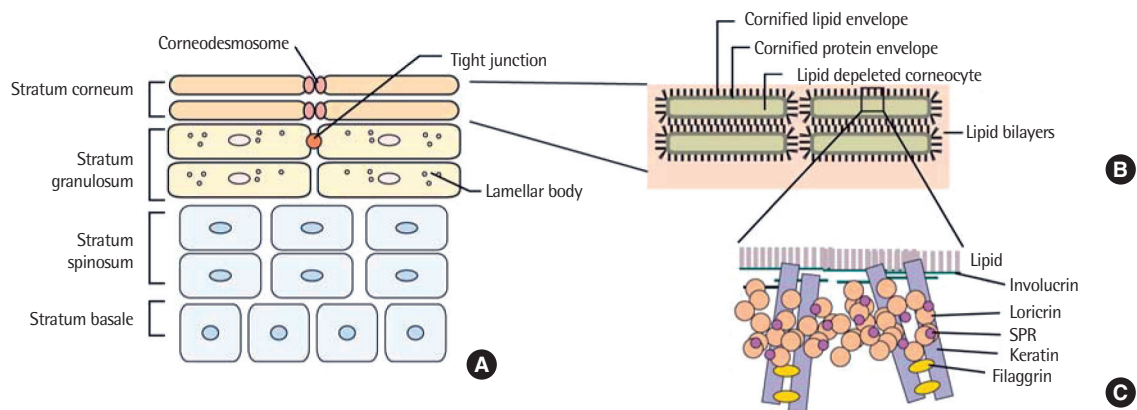
### 1) 각질층(stratum corneum)

피부 각질층은 약 10–20 μm 두께의 구조물로서 체내 수분 손실 방지와 외부 유해 물질의 침입을 막아주는 장벽 기능에 있어 가장 중요한 역할을 담당한다. 기저층(stratum basale)에서 유래한 각질형성세포(keratinocyte)가 증식과 최종 분화를 통해 각질세포(corneocyte)로 변화하게 되며, 각질세포는 각질층 내에 존재하는 다양한 단백질분해효소(protease)에 의해 궁극적으로 탈락하게 된다. 이러한 분화 과정 중 최종 단계에서 다양한 단백질과 지질이 생성되며, 이렇게 생성된 각질층의 구조와 기능을 “brick and mortar” 모델로 설명할 수 있다.<sup>9)</sup> “Brick and mortar” 모델은 약 40%의 단백질, 20%의 지질과 수분으로 이루어진 각질층을 각질세포는 벽돌로, 각질세포 간 지질(intercellular lipids)을 회반죽으로 비유하여 설명하고 있다. 이 외에 각질세포를 연결하는 단백질 구조체인 각질교소체(corneodesmosome)와 각질세포를 둘러싸고 있는 각질세포 단백질외막(cornified protein envelope)과 각질세포 지질외막

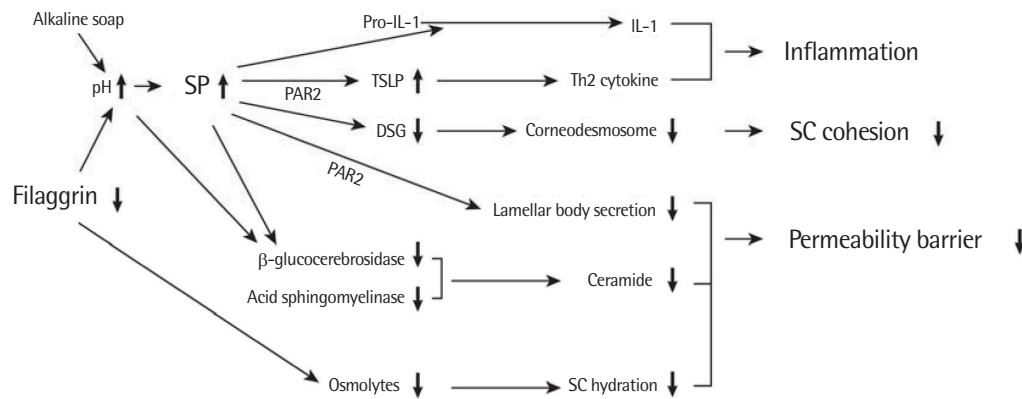
(cornified lipid envelope) 등이 각질층을 구성하고 있는 대표적인 성분이다.<sup>10,11)</sup>

### (1) 각질세포(Corneocyte)

각질형성세포는 표피세포의 95%를 차지하는 구성성분이며 표피는 보통 기저층, 가시층(stratum spinosum), 과립층(stratum granulosum), 각질층의 4층으로 나뉘어져 있다. 각질형성세포는 기저층에서 상층부인 과립층으로 올라갈수록 최종 분화 과정을 거치게 된다. 분화 과정을 통하여 각질형성세포 내의 케라틴 중간 미세섬유(keratin intermediate microfilament)가 증가하고, 분화 단백질이 집중되어 있는 세포 내 소기관인 각질유리과립(keratohyalin granule)과 각질세포 간 지질 및 기타 단백질이 포함되어 있는 층판소체(lamella body)가 형성된다. 각질형성세포가 과립층에서 각질층으로 이동하면서 납작한 모양의 핵이 없는 각질세포로 변형되고 케라틴을 포함한 각질유리과립 내의 단백질이 세포질 내의 다른 단백질과 교차 결합되어 각질 세포를 둘러싸는 각질세포외막이 형성된다(Fig. 1A).<sup>11)</sup> 이 각질세포 외막은 약 10 nm 두께의 각질세포 단백질외막(cornified protein envelope)과 5 nm 두께의 각질세포 지질외막(cornified lipid envelope)으로 이루어져 있다(Fig. 1B). 각질세포 단백질외막은 물리적 장벽의 역할을 담당하며 involucrin, loricrin, trichohyalin, small proline-rich proteins 등의 단백질이 교차 결합되어 형성된다(Fig. 1C).<sup>12,13)</sup> 각질세포 지질외막은 각질세포 내에 존재하는 involucrin을 주축으로 하는 각질세포 단백질외막을 구성하는 단백질이 각질세포 외부의 지질 중 ω-hydroxyceramide와의 공유 결합으로 연결되면서 생성되는 지질막이다.<sup>14)</sup> 각질세포 지질외막은 각질세포 간 지질의 다중 층상 구조 형성을 유도하는 비계(scaffold) 역할을 하면서 완전한 피부 장벽 구조를 형성



**Fig. 1.** Normal skin anatomy. (A) Normal skin is composed of five distinct layers: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, and stratum corneum. Among these five parts, the uppermost layer—stratum corneum—is responsible for skin barrier’s function and supplements the functions of tight junction in the granular layer. (B) The brick and mortar model. When the granular layer is observed closely, it is composed of stacked up bricks of corneocytes made up of proteins and lipids surrounded by lipid-rich intercellular matrix like a mortar. (C) The cornified envelope. The protein layer of the cornified envelope is composed of proteins such as involucrin, loricrin, and small proline-rich (SPR). Filaggrin, which binds keratin fibers, also plays an important role in the skin barrier function. The lipid layer of corneocyte is usually composed of lipid substances that are attached to involucrin.



**Fig. 2.** Atopic dermatitis pathogenesis model based on filaggrin deficiency. SP, serine protease; PAR2, protease activated receptor 2; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; DSG, desmoglein; SC, stratum corneum.

하도록 한다.

각질세포 외막과 케라틴 중간 미세섬유를 연결하는 중요한 역할을 하는 단백질 중 하나인 **filaggrin**은 최근 아토피피부염의 유전적 소인 중 하나로 주목을 받고 있다. 정상적인 피부에서 **filaggrin**은 전구체인 **profilaggrin**의 형태로 각질유리과립 내에 존재하다가 단백질 분해효소에 의해 분해되고, 이후 탈인산화를 거쳐 **filaggrin**이 된다. **Filament aggregating protein**이라는 이름에서 알 수 있듯이 **filaggrin**은 케라틴을 서로 붙게 하는 접착제의 역할을 하여 케라틴 섬유들은 견고하게 붙게 되고 궁극적으로 각질세포의 형태도 점점 평평해지면서 피부 장벽의 강력한 물리적인 지지력에 기여하게 된다.<sup>15)</sup> **Filaggrin**은 **Peptidylarginine deiminase isoforms 1과 3**에 의해 탈아미노산화가 일어나면 케라틴 중간 미세섬유에 의한 접착력이 떨어지고 분리된 **filaggrin** 단위체는 **caspase14, calpain, bleomycin hydrolase** 등에 의해 최종 분해 산물인 **pyrrocarboxylic acid (PCA)**나 **trans-urocanic acid (UCA)** 등의 아미노산으로 분해된다. 이는 천연함습인자(**natural moisturizing factor**)로서 피부 보습을 유지하는 기능과 함께 각질층의 약산성을 유지하고, 자외선에 의한 손상으로부터 피부를 보호하는 기능을 한다.<sup>16)</sup> 이러한 **filaggrin**이 유전적 변이나 후천적 요인으로 감소되었을 때 피부 장벽에 초래할 수 있는 이상을 Fig. 2에 나타내었다.

## (2) 표피 지질(epidermal lipid)

각질형성세포의 최종 분화를 통하여 나타나는 세포 소기관인 층판소체는 가시층에서 나타나기 시작하여 과립층에서 가장 많이 존재한다.<sup>17)</sup> 층판소체에는 각질세포간 지질을 구성할 지질 성분 또는 지질 성분의 전구체와 이러한 지질 전구체의 세포 외 변환 반응을 촉매하는 지질 변환 효소, 각질세포의 탈락에 관여하는 단백질 분해효소와 단백질 분해효소 저해제, 항균 기능을 담당하는 항균 펩타이드 등이 포함되어 있다.<sup>18)</sup> 층판소체에 존재하는 지질 및 지질 전구체는 과립층과 각질층 경계부에서 분비된 후 지질 변환 효

소에 의한 세포 외 변환 과정을 거치며 특징적인 다층 지질막 구조로 배열된다.<sup>18)</sup> 각질세포 지질은 주로 세라마이드, 콜레스테롤, 자유지방산으로 이루어져 있으며, 각각이 약 1:1:1의 몰 비율로 구성되어 있다. 각각의 지질 성분 중 특히 세라마이드는 아토피피부염 환자의 피부에서 발현이 감소되어 있으며,<sup>19)</sup> 콜레스테롤의 경우 노화 피부에서의 피부 장벽 기능 저하와 연관되어 있다고 알려져 있어,<sup>20)</sup> 이를 이용한 다양한 보습제 개발의 근거가 되고 있다. 자유지방산의 경우, 각질층을 약산성으로 유지하여 장벽 기능의 항상성 유지에 기여한다.<sup>21)</sup>

## 2) Tight Junction

각질층의 구조와 기능에 초점을 맞춘 전통적인 개념의 피부 장벽에서 최근에는 표피층에 존재하는 **tight junction** 단백질과 랑게르한스 세포까지 포함하여, 피부 전체적인 관점에서 장벽 기능을 설명하고자 하는 시도가 이루어지고<sup>8,22)</sup> 최근의 종설에서 Kubo 등<sup>8)</sup>은 피부의 장벽 기능에는 크게 세 가지의 방어막이 존재함을 제시한 바 있다. 피부의 가장 바깥에 위치해 외부와 직접 접하고 있는 각질층은 공기-액체 장벽의 역할을 하게 되며, 이는 앞서 언급한 다양한 단백질, 지질 성분에 의해서 인체 내부의 수분 소실을 막는 기능과 함께 외부 유해 물질의 침입을 막는 역할을 수행하게 된다. **Tight junction**은 표피의 과립층에서 발현되며, 단층 상피 조직에서와 마찬가지로 각질형성세포 사이의 공간을 통한 액체의 이동을 제어한다. **Tight junction**을 구성하는 단백질로서는 막투과단백질(**trans-membrane protein**)인 **claudin**을 비롯하여, **occludin junctional adhesion molecule A, zonula occludens proteins (ZO)-1, 2, multi-PDZ domain protein 1, cingulin, symlkin** 등이 있다. 다양한 단백질 중 특히 **claudin**의 고리 형태의 구조가 세포 사이의 공간을 채우는 형태로 연결되어, 세포간 이동 경로를 효율적으로 막게 된다.<sup>23)</sup> 이러한 **tight junction**은 피부 장벽으로서 각질층과 상호 보완적인 기능을 수행하는 것으로 생각된다.<sup>24,25)</sup>



## 2. 항균 펩타이드 장벽

피부는 또한 피부의 항균 장벽의 기능도 갖고 있다. 이러한 항균 장벽 기능은 피부 각질층을 구성하고 있는 각질층 내 각질세포 간 지질의 투과 장벽 기능과 피부 표면의 낮은 산성도, 각질층 내 항균 펩타이드 등에 의해 유지된다. 항균 펩타이드는 선천 면역을 구성하는 가장 중요한 요소 중 하나로서 다양한 기능적인 특성을 나타내는 중요한 구성 성분이다. 일반적으로 항균 펩타이드는 비교적 단순한 구조로 이루어진 양이온성 펩타이드(cationic peptide) 화합물로서 그람 양성균(gram-positive bacteria), 그람 음성균(gram-negative bacteria), 진균, 바이러스 등에 대한 광범위한 항균 스펙트럼을 지니고 있으며, 그 기전이 완전히 밝혀져 있지는 않지만 일반적으로 미생물의 세포막을 파괴하는 작용 기전을 통하여 항균력을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>26)</sup> 피부에서 분비되는 항균 펩타이드에는 디펜신(human betadefensin), cathelicidin (LL-37), lysozyme, RNase 7, Elafin, psoriasin, dermcidin, adrenomedullin 등이 있으며, 새로운 항균 펩타이드가 지속적으로 발견되고 있다.<sup>27)</sup> 이러한 항균 펩타이드는 주로 층판소체를 통하여 각질층으로 분비되며<sup>28)</sup> 정상 피부에서는 비교적 낮은 상태로 유지되고 있다가 감염이나 상처가 발생하는 경우 발현이 급격히 증가하면서 피부의 항균력을 증진하는 기능을 하게 된다. 최근에 디펜신이나 cathelicidin과 같은 항균 펩타이드의 경우 항균력을 나타내는 것 이외에도 호중구, 비만세포, 단핵구, T세포 등과 같은 후천성 면역에 관여하는 세포를 활성화하고 감염 부위나 상처 부위로 끌어 들여 2차적인 방어 기능을 수행할 수 있음이 보고되었다.

## 아토피피부염에서 피부 장벽의 이상

피부 장벽 기능의 손상과 이와 관련된 면역 반응이 주요한 병인이 된다는 아토피피부염의 연구 결과는 많은 종설들에서 설명된 바 있으며<sup>29,30)</sup> 또한 아토피피부염에서 아토피 행진(atopy march)으로 발전되는 기전에서 중요한 원인이 되는 것으로 설명되고 있다.<sup>31)</sup> 최근에는 아토피피부염 환자의 병변 부위뿐만 아니라 비병변 부위의 피부에서도 경피수분손실(transepidermal water loss)의 증가, 각질층 내 수분량의 감소, 피부 표면 pH의 증가와 같은 장벽 기능의 이상이 관찰되면, 이러한 이상이 병변의 중증도와 연관이 있다는 결과가 지속적으로 보고되고 있다.<sup>32,33)</sup>

### 1. Filaggrin

Filaggrin은 대표적인 아토피피부염의 유전적인 인자로 생각되고 있다.<sup>34-37)</sup> 2006년 Smith 등<sup>38)</sup>이 R501X 과 2282del4를 유럽인구 집단에서 변이를 발견한 이후 S3247X와 R2447X를 포함하여 이후 exon3에서 20개 이상의 filaggrin의 기능 결함 돌연변이(loss of function mutation) 또는 틀이동 돌연변이(frame shift mutation)

유전자 변이가 발견되었다. 유럽의 아토피피부염을 가진 환자의 10~50%가 R501X 과 2282del4를 가진다고 한다.<sup>39)</sup> 같은 유럽이라도 지중해지역은 이러한 유전자변이가 거의 관찰되지 않으며<sup>40)</sup> 아프리카인에서는 보고된바가 없다.<sup>41)</sup> 아시아인에서는 유럽인에 비해 그 비율이 낮고 특정 유전자에 편중되기보다는 다양한 위치에서의 변이가 보고되며 특히 3321del4의 변이가 그 중에서는 다빈도로 보고되고 있다.<sup>42-44)</sup> 이처럼 filaggrin 유전자 변이는 인구집단에서의 차이점이 두드러짐을 알 수 있다.<sup>45)</sup>

Filaggrin 변이들은 아토피피부염, 천식, 알레르기비염의 주 소인으로 보고되었으며, 변이가 있는 경우 좀 더 심하고, 성인 아토피피부염으로 지속되는 임상 양상으로 나타날 수 있는 가능성 등 filaggrin과 아토피피부염의 연관성은 중요한 연구 주제로 떠오르고 있다.<sup>34,35,38,46)</sup> Filaggrin 변이가 없는 사람의 급성 아토피피부염 병변은 정상 부위에 비하여 filaggrin 발현이 감소되어 있고, 피부에서 interleukin (IL)-4와 IL-13이 과발현되어 있었으며, IL-4와 IL-13은 분화된 각질형성세포에서 filaggrin 발현을 감소시킨다고 보고된 바 있다.<sup>47)</sup> 그러므로 아토피피부염에서 filaggrin의 선천적, 후천적 결함이 밀접하게 관련되어 있을 것으로 생각된다. 또한, filaggrin은 분해되어 자연보습인자인 아미노산 및 PCA, trans-UCA로 대사된다. 그러므로 filaggrin의 감소는 각질층의 수분 함유 감소로 이어질 수 있다.

최근 filaggrin과 피부 장벽 그리고 아토피피부염의 연관성은 filaggrin의 homozygous frame-shift null mutation을 가진 flaky tail mice에 대한 연구로 인해 좀 더 명확하게 밝혀졌다. Filaggrin 변이는 세포 간 이동 장벽 이상을 유발하여 층판소체의 분비 이상 및 각질층의 세포외막의 변형을 가져오게 되며 외부 자극 물질 및 합텐에 대한 염증을 잘 일으키도록 한다.<sup>48)</sup> 또한 filaggrin 변이는 Th17-우성 피부 염증이 일어나기도 한다.<sup>49)</sup>

즉, filaggrin 변이는 피부 장벽의 손상을 유발하고 손상된 피부 장벽을 통해 면역글로불린E 감각이 용이해지며 궁극적으로 아토피피부염에서 보이는 피부 염증 반응이 쉽게 일어나는 것이다.<sup>36)</sup> 이러한 관계는 아토피피부염 환자의 60% 이상이 감작되었다고 알려진 *Dermatophagoides pteronyssinus* 추출물을 지속적으로 flaky tail mice에 도포한 연구 결과에서 알 수 있는데 유전적으로 아토피피부염이 있는 경우 환경적으로 진드기 등 항원에 의해 노출되면 쉽게 감작되고 피부염이 악화될 수 있음으로 재확인되었다.<sup>50)</sup>

Filaggrin 유전자는 염색체의 1q21 부위의 피부 분화에 연관된 60개의 유전자집단인 epidermal differentiation complex (EDC)에 존재한다. EDC는 classical S100 proteins, loricrin, involucrin, small proline-rich proteins, 그리고 late cornified envelope protein 들로 구성되어있다. Filaggrin은 그 중에서도 N-terminal에 S100 calcium-binding motif를 가져 S-100 용합 단백질류에 속한다. S100 용합 단백질류에는 filaggrin, filaggrin-2, hornerin, trichohy-

alin, trichohyalin-like 1, cornulin과 repetin 등이 있다.<sup>51)</sup> 아토피 피부염 환자에서는 filaggrin의 유전자 변이와 더불어 다른 S-100 융합 단백질류들의 유전적 변이가 발견되는데 그 대표적인 예가 hornerin 이다. 아토피 피부염 환자에서 single-nucleotide polymorphism이 관찰되었고,<sup>52)</sup> 실제 아토피 피부염 환자에서 그 발현이 감소되어있다.<sup>53,54)</sup> Filaggrin-2 역시 장벽 기능에 중요한 역할을 하는데<sup>55,56)</sup> 임상적으로는 eczema herpeticum을 동반한 아토피 피부염 환자에서 그 발현이 저하되고 SNP가 관찰되었다.<sup>57)</sup>

## 2. 표피 지질

아토피 피부염에서는 각질층 내의 세라마이드가 감소되어 있다.<sup>58)</sup> 세라마이드는 각질세포의 외부를 둘러싸고 있는 대표적인 수분 보존 물질(water-retaining molecules)로 다양한 종류의 세라마이드가 존재하나 아토피 피부염에서는 특히 세라마이드 1이 감소되어 있다.<sup>59)</sup> 세라마이드가 감소하는 원인은 glucocylceramidase 및 sphingomyelinase에 의한 세라마이드의 합성 이상과 함께 sphingomyelin deacylase와 glucosyl ceramide deacylase의 증가에 의한 세라마이드의 비정상적인 대사의 증가 그리고 ceramidase에 의한 세라마이드의 과도한 분해 때문이다.<sup>60)</sup> 피부 장벽 지질의 중요한 요소인 세라마이드의 합성 감소는 층판 소체 형성 및 지질 층판 구조 형성의 장애 그리고 전반적인 표피 지질의 감소를 유발함으로써 mortar 기능의 이상으로 나타나게 된다. 또한 deacylase에 의해 생성된 sphingosylphosphorylcholine 등 세라마이드의 비정상적 대사산물들은 intercellular cell adhesion molecule-1, prostaglandin E2, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 를 통해 아토피 피부염의 염증 반응을 악화시킨다.

## 3. pH, protease와 protease activated receptor 2 (PAR2)

피부 분화 과정의 최종 산물인 각질은 계속해서 떨어져 나가고 새로운 분화 과정을 거친 각질세포로 대체된다. 각질세포의 정상적인 적절한 탈락을 위해서는 각질교소체가 단백질 분해효소에 의해 분해되면서 세포 간 결합이 적절히 끊어져야 하는데 각질교소체 유지 및 분해의 항상성이 깨진 경우 병적인 상황이 유발된다. 예를 들어 아토피 피부염 등의 습진성 질환에서 단백질 분해 효소의 활성이 급격히 증가하면서 각질층의 급격한 탈락이 일어나며, 반대로 건선에서는 각질 세포가 적절히 탈락되지 못하고 두껍게 쌓이는 증상이 나타나게 된다. 각질세포의 탈락에 관여하는 단백질 분해효소는 각질층의 pH에 의해 활성이 조절된다. 건강한 피부의 각질층 pH는 4.5-5.5로 약산성이며 이는 다양한 기전에 의해서 피부 산성도를 유지하게 된다. 이에 따라 각질층의 pH는 피부 장벽의 항상성 유지에 중요한 역할을 하게 되며 이는 약산성의 보습제 개발의 근거 중 하나로 제시된다.<sup>61,62)</sup>

피부의 약산성을 유지하는 기전은 첫째, 표피의 과립층과 각질층

의 경계선상에 분비된 phospholipase (sPLA2)에 의해서 phospholipids가 자유지방산으로 대사되면서 산성을 형성한다.<sup>21)</sup> 둘째는 나트륨이온과 수소이온을 교환하는 통로인 sodium hydrogen exchanger 1에 의한 것이다. 이는 과립층의 상층에 분포함으로써 과립층과 각질층의 경계부, 각질층의 하부의 산성을 형성한다.<sup>63)</sup> 또 하나의 기전은 filaggrin의 단백질 분해 산물로서 탈아미노화된 카르복실산인 trans-UCA에 의한 산성화를 생각해 볼 수 있다.<sup>64)</sup> 최근에는 표피의 ceramidase에 의한 각질층의 산성화도 하나의 기전으로 생각되고 있다.<sup>65)</sup>

이러한 피부의 산성도는 각질세포의 탈락에 관여하는 단백질 분해효소의 활성을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 각질세포의 탈락에 관여하는 단백질 분해효소로는 serine protease (kallikrein-5, kallikrein-7), cysteine protease (stratum corneum thiol protease), aspartate (cathepsin D) protease가 있다.<sup>66)</sup> 이러한 단백질 분해효소들은 serine protease를 제외하고는 산성에서 최적의 활성화를 나타내고 정상적인 상황에서 피부의 탈락을 주로 담당한다. 그러나 피부염에 의하거나 장벽 손상에 의해 피부 표면의 pH가 지속적으로 증가하면 표피 전층에 걸쳐서 pH 상승에 따른 serine protease의 활성이 증가하고 비정상적으로 desmoglein 1같은 각질교소체의 구성 성분을 분해함으로써 각질층의 응집력 이상을 초래한다.<sup>67,68)</sup> 심각한 각질화 과정에 이상을 보이는 Netherton syndrome에서 각질층의 serine protease인 kallikrein-5 (SC tryptic enzyme)와 kallikrein-7 (SC chymotryptic enzyme)과 그 저해제인 lympho-epithelial Kazal-type inhibitor 1의 유전적인 결함이 발견됨으로써 이러한 serine protease의 기능이 밝혀졌다.

아토피 피부염에서 병변 부위의 피부가 비병변 부위보다 pH가 더 높게 측정되며 증가된 pH는 다양한 경로로 피부 장벽 기능을 손상시키게 된다.<sup>69)</sup> 즉, 성숙한 각질 세포 간 지질층을 만드는 효소들의 활성을 저해하고, 중성 이상의 pH에서 활성화된 serine protease는 직접적으로 피부의 지질 대사를 담당하는 효소인 beta-glucocerebrosidase (beta-GlcCer'ase)와 acidic sphingomyelinase (aSMase)의 분해를 유도하여 정상적인 피부 지질 장벽 기능을 수행하지 못하게 한다.<sup>70)</sup> 또한, 활성화된 serine protease에 의해 비정상적으로 각질교소체를 분해함으로써 각질층의 응집력 이상을 초래한다.<sup>71)</sup>

또한 산성의 각질층은 세균, 효모, 진균류 등 감염에 대한 방어 기능을 충분히 수행하지만, 산성이 유지되지 못하고 각질층의 pH가 증가한다면 정상 세균총의 증식 대신 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes* 및 다른 병원체의 군락화가 촉진되고 항균 펩타이드가 감소되어 있으므로 피부 감염이 증가하게 된다.<sup>69)</sup>

또 다른 단백질 분해효소 저해제인 cystatin A는 과립층과 각질층에서 발견되는데 이는 아토피 피부염 환자의 피부에서 감소되어 있다. Cystatin A는 내인성 단백질 분해효소 저해제의 역할을 하며, 땀으로도 분비되어 집먼지진드기나 포도상구균에 의해 생성되는 외

인성 단백 분해효소를 저해하여 피부를 보호하는 기능을 가지고 있다.

다양한 단백 분해효소의 활성화는 PAR2를 통해 염증 반응 및 가려움증을 유발하게 된다.<sup>72)</sup> PAR2는 G단백 연관 수용체의 아형으로 피부에서는 각질세포, 비만세포, 혈관 내피 세포에 존재하며 다양한 염증 반응, 색소 생성과 피부 장벽 기능에 관여한다. 활성화된 PAR2는 각질형성세포 내 칼슘 농도의 변화를 유발하며, 증판소체의 분비를 억제함으로써 표피 투과 장벽의 이상을 가져오게 된다.<sup>70)</sup> 집먼지진드기와 바퀴벌레의 항원은 자체가 단백 분해효소 활성도를 가지며 이는 PAR2를 활성화 시켜서 직접적으로 피부 장벽에 손상을 주게 된다. 장벽 기능 이상이 있는 경우 집먼지진드기와 바퀴벌레 등 다양한 항원의 투과를 증가시켜서, 면역 반응을 유발하여 아토피피부염을 악화시키고 동시에 이러한 항원 자체가 아토피피부염에서 피부 장벽의 항상성 유지를 직접적으로 방해하게 되는 것이다.<sup>73)</sup> 각질층의 단백 분해효소를 저해하거나 직접 PAR2 저해제를 사용하면 장벽 회복 속도가 빨라지며 염증 반응이 감소하게 되므로 새로운 아토피피부염 치료제로 고려되고 있다.

#### 4. 항균 장벽

아토피피부염 환자의 피부에서 항균 펩타이드의 발현이 감소되어 있다는 다수의 연구 결과가 보고된 바 있다.<sup>74-76)</sup> 아토피피부염의 병원에서 중요한 역할을 하는 Th2 cytokine인 IL-4, IL-10, IL-13 등에 의하여 항균 펩타이드가 감소된다는 여러 보고는 아토피피부염에서 항균 펩타이드가 감소되어 있는 원인을 설명해 준다.<sup>77,78)</sup> 이러한 항균 펩타이드의 감소는 아토피피부염에서 흔히 나타나는 2차 감염, 특히 *S. aureus*에 의한 감염과 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다.<sup>79)</sup> 이와 함께, 심리적인 스트레스도 항균 펩타이드의 발현을 억제하는 것으로 보고된 바 있으며, 이는 스트레스에 의하여 분비되는 스테로이드 호르몬에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>80)</sup> 이러한 연구 결과를 종합할 때, 아토피피부염에서 나타나는 다양한 요인과 함께 증상의 치료제로 사용되는 외용 스테로이드제 등이 병변 부위의 항균 펩타이드 발현을 감소시키는 것으로 생각되며, 이로 인하여 2차 감염 등이 쉽게 나타나는 것으로 여겨진다. 따라서, 이러한 증상을 개선하기 위한 외용 항균 펩타이드 제제의 개발이나 항균 펩타이드의 발현을 조절하는 물질의 개발 등이 아토피피부염의 개선이나 치료에 효과적일 것으로 기대된다.

#### 5. Tight Junction

손상된 피부 장벽이 병인으로 작용하는 피부질환에서 tight junction 단백질은 각질층 손상에 따른 외부 알레르겐 침입에 대하여 추가적인 장벽 기능을 수행하게 된다. 물리적인 손상 등으로 인한 위험 신호에 의해 tight junction의 결합이 느슨해지면서, 랑게르한스 세포가 느슨해진 tight junction 사이로 수지(dendrite)를 내어

서 항원을 인식하게 된다. 최근 아토피피부염에서도 tight junction의 이상에 대한 보고가 이어지고 있다. De Benedetto 등<sup>6)</sup>은 tight junction을 구성하는 단백질인 claudin-1과 claudin-23이 아토피피부염 환자에서 감소되어 있는 것을 확인하였으며 claudin-1의 발현은 Th2 면역반응과는 역상관계에 있는 것을 보고하였다. 또한 아토피피부염에서는 pattern recognition receptor인 Toll-like receptor 2 (TLR2)가 감소되어 있는데 TLR2가 tight junction의 기능을 증강시킨다는 보고가 있어 아토피피부염의 병인과 연관되어 있을 것으로 생각된다.<sup>81)</sup> 아토피피부염의 치료제로 흔하게 쓰이는 스테로이드와 칼시뉴린 억제제는 tight junction에 서로 다른 영향을 주게 되는데 스테로이드는 tight junction 구성 단백질의 발현을 감소시키지만 칼시뉴린 억제제는 이러한 단백질을 감소시키지 않아 tight junction의 기능을 저하시키지 않으며<sup>82)</sup> 이는 아토피피부염을 치료하는 데 있어 고려해야 할 요소이다.

#### 6. 사이토카인

아토피피부염의 급성 피부 병변에는 Th2 사이토카인이 과발현되는데, 이러한 Th2 사이토카인은 알레르기반응을 유발할 뿐만 아니라 선천성 면역반응을 저하시킨다. 최근 Th2 면역반응으로 생성된 사이토카인이 직접적으로 장벽 기능을 저하시킨다는 보고가 있어 피부 장벽 이상과 면역학적 이상에 대한 새로운 개념이 제시되고 있다.<sup>83)</sup> 그 예로 Th2 사이토카인인 IL-4는 피부 장벽 손상 후 회복을 저해하고, 세라마이드 합성과 항균 펩타이드의 발현 및 filaggrin, desmoglein3, loricrine, involucrin의 발현을 억제한다.<sup>84-86)</sup> 또한 아토피피부염에서 S100/A11과 p21이 감소되어 있으며, IL-4/IL-13에 의한 human beta defensin-3와 filaggrin의 억제는 이들에 의해서 나타난다고 보고 되었다.<sup>87)</sup> 이 외에도 serine protease 활동의 증가는 피부 장벽의 이상을 초래할 뿐 아니라 활성화된 IL-1을 증가시킨다.

아토피피부염에서 또 하나의 중요한 사이토카인인 thymic stromal lymphopoietin (TSLP)는 CD11c+ myeloid dendritic cell을 유도하여 Th2 염증 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>88)</sup> 이러한 TSLP는 아토피피부염 환자의 병변부에서 증가되어 있으며 아토피피부염의 중증도와도 연관되어 있다.<sup>89)</sup>

#### 7. Outside-inside-outside

Outside-inside 가설을 주장하는 학자들은 아토피피부염의 활성도는 장벽 이상과 상관되고<sup>90)</sup> 실험적으로 피부 장벽을 손상시키면 사이토카인(IL-1α, TNF-α, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 등의 분비와 생성을 일켜 염증을 일으키고 피부염이 발생한다는 근거를 제시하고 있다.<sup>91,92)</sup> 또 다른 실험에서는 인위적인 피부 장벽의 손상이 Th2 염증반응을 일으키며 호산구의 침윤과 함께 thymus activation regulated chemokine (TARC)와 reg-



ulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES)의 발현을 증가시키는 것이 확인되었다.<sup>93)</sup> 그 외에도 아토피 피부염에서 중요한 사이토카인인 TSLP의 발현이 PAR2의 활성화에 의한다는 보고도 이러한 가설을 뒷받침한다.<sup>94,95)</sup> 반대로 inside-outside 가설을 주장하는 학자들은 Th2 면역계의 이상이 피부 장벽의 파괴를 초래한다는 근거들을 제시한다. 그러한 근거들로는 IL-4가 피부 장벽의 손상 시 세라마이드의 회복을 억제하고<sup>84,96)</sup> IL-4, IL-13, IL-31 등이 피부 장벽의 주요 구성 단백질인 involucrin, loricrin, filaggrin의 발현을 감소시키는 것이 있다.<sup>47,85,97)</sup> 또한 Th2 면역반응 이외에도 IL-17, IL-22 등이 피부 장벽 이상을 초래한다는 보고도 있다.<sup>98,99)</sup> 이러한 결과들로 볼 때 면역계와 피부 장벽은 서로 독립적이지 않고 유기적으로 연결되어 있음을 알 수 있으며 이들 관계에 대한 연구는 앞으로도 지속될 것으로 예상된다.

## 결론

아토피피부염은 환경과 유전자 간의 상호작용에 의해 일어나며 다양한 발현 양상을 갖는 유전적 질환으로 유전적, 환경적 인자간의 상호작용이 질병의 중증도를 결정한다. 여러 가지 원인 중 표피 장벽의 이상이 중요한 요소로 자리 잡고 있으며 앞에서 살펴본 보고들을 통해 일차적이든 이차적이든 표피장벽의 이상이 아토피의 발병의 초기 단계에 관여할 가능성을 생각해 볼 수 있다. 앞으로는 이러한 표피 장벽의 이상에 초점을 맞춘 국소 도포제의 개발이 아토피 피부염의 새로운 치료 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
- Williams HC. What is atopic dermatitis and how should it be defined in epidemiological studies? In: Williams HC, editor. Atopic dermatitis: the epidemiology, causes, and prevention of atopic eczema. New York: Cambridge University Press, 2000:3-24.
- Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat* 1999;10:119-26.
- Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999;41:177-80.
- Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J* 2006;47:293-306.
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:773-86.e1-7.
- De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:242-6.e5.
- Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest* 2012;122:440-7.
- Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983;80(1 Suppl):44S-49S.
- Serre G, Mills V, Haftek M, Vincent C, Croute F, Reano A, et al. Identification of late differentiation antigens of human cornified epithelia, expressed in re-organized desmosomes and bound to cross-linked envelope. *J Invest Dermatol* 1991;97:1061-72.
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:328-40.
- Steinert PM, Marekov LN. The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem* 1995;270:17702-11.
- Steven AC, Steinert PM. Protein composition of cornified cell envelopes of epidermal keratinocytes. *J Cell Sci* 1994;107(Pt 2):693-700.
- Elias PM, Menon GK. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res* 1991;24:1-26.
- Steinert PM, Cantieri JS, Teller DC, Lonsdale-Eccles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:4097-101.
- Harding CR, Watkinson A, Rawlings AV, Scott IR. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. *Int J Cosmet Sci* 2000;22:21-52.
- Lavker RM. Membrane coating granules: the fate of the discharged lamellae. *J Ultrastruct Res* 1976;55:79-86.
- Rawlings AV. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Int J Cosmet Sci* 2003;25:63-95.
- Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000;115:406-13.
- Elias PM, Ghadially R. The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. *Clin Geriatr Med* 2002;18:103-20, vii.
- Fluhr JW, Kao J, Jain M, Ahn SK, Feingold KR, Elias PM. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol* 2001;117:44-51.
- De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):949-63.
- O'Neill CA, Garrod D. Tight junction proteins and the epidermis. *Exp Dermatol* 2011;20:88-91.
- Pummi K, Malminen M, Aho H, Karvonen SL, Peltonen J, Peltonen S. Epidermal tight junctions: ZO-1 and occludin are expressed in mature, developing, and affected skin and in vitro differentiating keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001;117:1050-8.
- Ishida-Yamamoto A, Kishibe M, Murakami M, Honma M, Takahashi H, Iizuka H. Lamellar granule secretion starts before the establishment of tight junction barrier for paracellular tracers in mammalian epidermis. *PLoS One* 2012;7:e31641.
- Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease. *N Engl J Med* 2002;347:1199-200.
- Metz-Boutigue MH, Shooshtarizadeh P, Prevost G, Haikel Y, Chich JF. Antimicrobial peptides present in mammalian skin and gut are multifunctional defence molecules. *Curr Pharm Des* 2010;16:1024-39.
- Bratt MH, Di Nardo A, Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol* 2005;124:394-400.
- Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:12-6.
- Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2012;30:329-34.
- Hogan MB, Peele K, Wilson NW. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:901940.
- Knor T, Meholic-Fetahovic A, Mehmedagic A. Stratum corneum hydra-

- tion and skin surface pH in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2011;19:242-7.
33. Addor FA, Takaoka R, Rivitti EA, Aoki V. Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity. *Int J Dermatol* 2012;51:672-6.
  34. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006;126:1200-2.
  35. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
  36. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:965-72.
  37. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29.e1-11.
  38. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-42.
  39. Heimall J, Spengel JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:189-97.
  40. Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, Galli E, Moschese V, Chini L, et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol* 2011;131:982-4.
  41. Winge MC, Bilcha KD, Lieden A, Shibeshi D, Sandilands A, Wahlgren CE, et al. Novel filaggrin mutation but no other loss-of-function variants found in Ethiopian patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011;165:1074-80.
  42. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H. FLG mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2009;161:1387-90.
  43. Chen H, Ho JC, Sandilands A, Chan YC, Giam YC, Evans AT, et al. Unique and recurrent mutations in the filaggrin gene in Singaporean Chinese patients with ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008;128:1669-75.
  44. Tang HY, Tang XF, Zuo XB, Gao JP, Sheng YJ, Li Y, et al. Association analysis of single nucleotide polymorphisms at five loci: comparison between atopic dermatitis and asthma in the Chinese Han population. *PLoS One* 2012;7:e35334.
  45. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):751-62.
  46. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:214-9.
  47. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
  48. Schar Schmidt TC, Man MQ, Hatano Y, Crumrine D, Gunathilake R, Sundberg JP, et al. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:496-506.
  49. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:485-93.
  50. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, et al. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with Dermatophagoides pteronyssinus extract. *Am J Pathol* 2010;176:2385-93.
  51. de Guzman Strong C, Conlan S, Deming CB, Cheng J, Sears KE, Segre JA. A milieu of regulatory elements in the epidermal differentiation complex syntenic block: implications for atopic dermatitis and psoriasis. *Hum Mol Genet* 2010;19:1453-60.
  52. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschen-dorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;41:596-601.
  53. Henry J, Hsu CY, Haftek M, Nachat R, de Koning HD, Gardinal-Galera I, et al. Hornerin is a component of the epidermal cornified cell envelopes. *FASEB J* 2011;25:1567-76.
  54. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Mechin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Feb 9 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1566>.
  55. Hansmann B, Ahrens K, Wu Z, Proksch E, Meyer-Hoffert U, Schroder JM. Murine filaggrin-2 is involved in epithelial barrier function and down-regulated in metabolically induced skin barrier dysfunction. *Exp Dermatol* 2012;21:271-6.
  56. Wu Z, Hansmann B, Meyer-Hoffert U, Glaser R, Schrader JM. Molecular identification and expression analysis of filaggrin-2, a member of the S100 fused-type protein family. *PLoS One* 2009;4:e5227.
  57. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:186-93.
  58. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-6.
  59. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:215-23.
  60. Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, et al. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol* 1996;106:1242-9.
  61. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17:1063-72.
  62. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol* 2012;30:257-62.
  63. Behne MJ, Meyer JW, Hanson KM, Barry NP, Murata S, Crumrine D, et al. NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem* 2002;277:47399-406.
  64. Krien PM, Kermici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum -an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000;115:414-20.
  65. Houben E, Hachem JP, De Paepe K, Rogiers V. Epidermal ceramidase activity regulates epidermal desquamation via stratum corneum acidification. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:111-8.
  66. Rawlings AV, Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res* 2013;351:217-35.
  67. Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V, et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005;125:510-20.
  68. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003;121:345-53.



69. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:217-23.
70. Demerjian M, Hachem JP, Tschachler E, Denecker G, Declercq W, Vandenaabee P, et al. Acute modulations in permeability barrier function regulate epidermal cornification: role of caspase-14 and the protease-activated receptor type 2. *Am J Pathol* 2008;172:86-97.
71. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296-302.
72. Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:306-11.
73. Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, Ahn SK, Choi EH, Sohn MH, et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol* 2008;128:1930-9.
74. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
75. Nomura I, Gao B, Boguniewicz M, Darst MA, Travers JB, Leung DY. Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1195-202.
76. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171:3262-9.
77. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006;121:332-8.
78. Howell MD, Novak N, Bieber T, Pastore S, Girolomoni G, Boguniewicz M, et al. Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125:738-45.
79. Ong PY, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:384-9.
80. Aberg KM, Radek KA, Choi EH, Kim DK, Demerjian M, Hupe M, et al. Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *J Clin Invest* 2007;117:3339-49.
81. Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol* 2013;133:988-98.
82. Lee SE, Choi Y, Kim SE, Noh EB, Kim SC. Differential effects of topical corticosteroid and calcineurin inhibitor on the epidermal tight junction. *Exp Dermatol* 2013;22:59-61.
83. Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K. IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions in vivo. *J Invest Dermatol* 2008;128:1329-31.
84. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol* 2005;124:786-92.
85. Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol* 2008;126:332-7.
86. Albanesi C, Fairchild HR, Madonna S, Scarponi C, De Pita O, Leung DY, et al. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF-alpha- and IFN-gamma-induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3. *J Immunol* 2007;179:984-92.
87. Howell MD, Fairchild HR, Kim BE, Bin L, Boguniewicz M, Redzic JS, et al. Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2008;128:2248-58.
88. Ziegler SF, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol* 2006;7:709-14.
89. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Matsunaka H, Murakami Y, Yamashita R, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2013;171:330-7.
90. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
91. Wood LC, Elias PM, Calhoun C, Tsai JC, Grunfeld C, Feingold KR. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1996;106:397-403.
92. Wood LC, Stalder AK, Liou A, Campbell IL, Grunfeld C, Elias PM, et al. Barrier disruption increases gene expression of cytokines and the 55 kD TNF receptor in murine skin. *Exp Dermatol* 1997;6:98-104.
93. Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. *Exp Dermatol* 2009;18:1036-43.
94. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206:1135-47.
95. Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int* 2012;61:3-17.
96. Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, Fujiwara S. Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci* 2007;47:45-7.
97. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Luscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:426-33.
98. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol* 2011;165:492-8.
99. Hvid M, Johansen C, Deleuran B, Kemp K, Deleuran M, Vestergaard C. Regulation of caspase 14 expression in keratinocytes by inflammatory cytokines: a possible link between reduced skin barrier function and inflammation? *Exp Dermatol* 2011;20:633-6.